

CORR. VS S. 643, 899

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All	Format
<input type="checkbox"/> Clear Selections	Display Selected
<input type="checkbox"/> Print/Save Selected	Free
<input type="checkbox"/> Send Results	

1. 5/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

009746019

WPI Acc No: 1994-025870/199403

XRAM Acc No: C94-011906

Treating disrupted epidermis or dysfunctional epidermal barrier - comprises topically applying lipid compsn. contg. cholesterol, aryl-ceramide, ceramide and essential and non-essential fatty acids

Patent Assignee: UNIV CALIFORNIA (REGC) ; CELLEGY PHARM INC (CELL-N)

Inventor: ELIAS P M; FEINGOLD K R; THORNFELDT C R; THORFELDT C R

Number of Countries: 047 Number of Patents: 019

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
WO 9400127	A1	19940106	WO 93US5798	A	19930618	199403 B
AU 9346387	A	19940124	AU 9346387	A	19930618	199420
EP 644764	A1	19950329	EP 93916589	A	19930618	199517
			WO 93US5798	A	19930618	
TW 250434	A	19950701	TW 93106885	A	19930825	199536
JP 7507326	W	19950810	WO 93US5798	A	19930618	199540
			JP 94502453	A	19930618	
AU 670613	B	19960725	AU 9346387	A	19930618	199637
AU 9660622	A	19960912	AU 9346387	A	19930618	199644
			AU 9660622	A	19960719	
AU 9660623	A	19960912	AU 9346387	A	19930618	199644
			AU 9660623	A	19960719	
US 5643899	A	19970701	US 92901052	A	19920619	199732
			US 92952934	A	19920929	
			US 92953603	A	19920929	
			WO 93US5798	A	19930618	
			US 95347363	A	19950227	
AU 679413	B	19970626	AU 9346387	A	19930618	199734
			AU 9660623	A	19960719	
AU 680169	B	19970717	AU 9346387	A	19930618	199739
			AU 9660622	A	19960719	
JP 2686365	B2	19971208	WO 93US5798	A	19930618	199803
			JP 94502453	A	19930618	
BR 9306564	A	19990112	BR 936564	A	19930618	199908
			WO 93US5798	A	19930618	
CA 2137001	C	19990504	CA 2137001	A	19930618	199936
			WO 93US5798	A	19930618	
EP 644764	B1	20000517	EP 93916589	A	19930618	200028
			WO 93US5798	A	19930618	
ES 2145052	T3	20000701	EP 93916589	A	19930618	200036
DE 69328682	E	20000621	DE 628682	A	19930618	200037
			EP 93916589	A	19930618	
			WO 93US5798	A	19930618	
KR 179393	B1	19990320	WO 93US5798	A	19930618	200043
			KR 94704646	A	19941219	
MX 199860	B	20001128	MX 935138	A	19930825	200215

Priority Applications (No Type Date): US 92953603 A 19920929; US 92901052 A 19920619; US 92952934 A 19920929; US 95347363 A 19950227

Cited Patents: 10Jnl. Ref; EP 278505; EP 556957; EP 97059; ES 2013792; GB 2178312; JP 61260008; WO 8600015; WO 9001323

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

WO 9400127 A1 E 34 A61K-031/575 Designated States (National): AT AU BB BG BR BY CA CH CZ DE DK ES FI GB HU JP KP KR KZ LK LU MG MN MW NL NO NZ PL PT RO RU SD SE SK UA US VN Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LU MC NL OA PT SE

AU 9346387 A A61K-031/575 Based on patent WO 9400127

EP 644764 A1 E Based on patent WO 9400127

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE

TW 250434 A A61K-031/16

JP 7507326 W 13 A61K-031/715 Based on patent WO 9400127

AU 670613 B A61K-031/575 Previous Publ. patent AU 9346387

Based on patent WO 9400127

AU 9660622 A A61K-007/48 Div ex application AU 9346387

AU 9660623 A A61K-007/48 Div ex application AU 9346387

US 5643899 A 13 A61K-031/59 CIP of application US 92901052

CIP of application US 92952934

CIP of application US 92953603

Based on patent WO 9400127

AU 679413 B A61K-007/48 Div ex application AU 9346387

Previous Publ. patent AU 9660623

AU 680169 B A61K-007/48 Div ex application AU 9346387

Previous Publ. patent AU 9660622

JP 2686365 B2 14 A61K-031/715 Previous Publ. patent JP 7507326

Based on patent WO 9400127

BR 9306564 A A61K-031/575 Based on patent WO 9400127

CA 2137001 C E A61K-031/70 Based on patent WO 9400127

EP 644764 B1 E A61K-031/575 Based on patent WO 9400127

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE

ES 2145052 T3 A61K-031/575 Based on patent EP 644764

DE 69328682 E A61K-031/575 Based on patent EP 644764

Based on patent WO 9400127

KR 179393 B1 A61K-031/575

MX 199860 B A61K-007/48

Abstract (Basic): WO 9400127 A

Treating the epidermis of a terrestrial mammal suffering from a condition characterised by a perturbed epidermal barrier function, comprises topically applying a compsn. comprising the lipids: (a) cholesterol, and (b) an acylceramide or a glyceroceramide. The mole ratio of (a):(b) is 0.25:5:1.

(B) Also claimed is a method as above wherein the lipids comprise (a), (b) and (c) an essential fatty acid, and/or (d) a nonessential fatty acid of 12-20C. The mole ratio of (a):(b):(c):(d) is (2-5):(1:3):(1-3):(1.5-3.5).

USE/ADVANTAGE - The method can be used in the treatment of mammalian skin, including humans, domestic pets, livestock and other farm animals. The lipid compsn. will correct a defective epidermal barrier in a skin or mucous membrane disease or condition and will fortify the barrier to prevent its disruption due to environmental insults. The compsn. ameliorates epidermal hyperproliferation and diminished inflammation resulting in significant prolonged or complete remission and prevents recurrence of the cutaneous lesions of papulosquamous and eczematous diseases. The lipid compsn. can be used to treat premature infants under 33 weeks gestational age; atopic and seborrheic dermatitis and other genetically predisposed dermatitides; eczematous dermatitis; ulcers or erosions due to cutaneous trauma including chemical or thermal burns or vascular compromise of ischaemia including venous, arterial, embolic or diabetic ulcers; ichthyoses; epidermolysis bullosa; psoriasis, etc. The compsn. also acts as a moisturising agent.

Dwg. 0/0

Title Terms: TREAT; DISRUPT; EPIDERMIS; EPIDERMIS; BARRIER; COMPRISE;

TOPICAL; APPLY; LIPID; COMPOSITION; CONTAIN; CHOLESTEROL; ARYL; CERAMIDE;
CERAMIDE; ESSENTIAL; NON; ESSENTIAL; FATTY; ACID

Derwent Class: B01; B05; C03; D21

International Patent Class (Main): A61K-007/48; A61K-031/16; A61K-031/575;
A61K-031/59; A61K-031/70; A61K-031/715

International Patent Class (Additional): A61K-007/00; A61K-007/40;
A61K-031/20; A61K-031/23; A61K-031/557; A61K-031/575; A61K-031-20;
A61K-031-23; A61K-031-16; A61K-031/70; A61K-031-575

File Segment: CPI

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2005 Thomson Derwent. All rights reserved.



© 2005 Dialog, a Thomson business

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平7-507326

第3部門第2区分

(43)公表日 平成7年(1995)8月10日

(51) Int.Cl.^a
A 61 K 31/715識別記号
A B E

F I

7/00 E 9051-4C
7/40 7252-4C
7/48 9051-4C
8314-4C

A 61 K 37/ 20

A B E

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平6-502453
 (86) (22)出願日 平成5年(1993)6月18日
 (85)翻訳文提出日 平成6年(1994)12月19日
 (86)国際出願番号 PCT/US93/05798
 (87)国際公開番号 WO94/00127
 (87)国際公開日 平成6年(1994)1月6日
 (31)優先権主張番号 901, 052
 (32)優先日 1992年6月19日
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 952, 934
 (32)優先日 1992年9月29日
 (33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ カリフォルニア
 アメリカ合衆国 94612 カリフォルニア
 州 オークランド トウェンティーセカンド フロア レイクサイド ドライブ
 300
 (72)発明者 エリアス、ビーター エム.
 アメリカ合衆国 94965 カリフォルニア
 州 ミュール ピーチ スター ルート
 ボックス 601
 (74)代理人 弁理士 中島 淳 (外5名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 表皮保湿およびバリア機能の修復のための脂質

(57)【要約】

破壊されたもしくは異常機能の表皮バリアを有する皮膚および粘膜の障害がある種の主要な三種の表皮脂質種またはそれらの構造的に類似の前駆体、異性体または同族体の特定の範囲の割合からなる調合物の局所適用によって治療ないしは予防する。本発明は下記の脂質種、すなわちコレステロール、アシルセラミド、セラミドおよび必須および非必須脂肪酸の二つ又はそれ以上の成分の独特な組合せ体を利用する。これらの組合せ体は保湿剤としておよびバリア機能の修復のための薬剤として有効である。これらの構造体は保湿剤およびバリア機能の修復のための薬剤のいずれとしても有効である。これらの組成物のうちのいくつかはワセリンおよびグリセリンなどのような公知の保湿剤を添加することによって更に改良される。

特表平7-507326 (2)

請求の範囲
1. 損乱された表皮のバリア機能によって特徴づけられる状態におかれている陸生哺乳類の皮膚炎を処置するための方法において、前記方法が前記皮膚炎に対して：

- (a) コレステロールおよび
- (b) アシルセラミド

の脂質を含む治療的に有効量の薬剤組成物を外的に施用することを含み、脂質(a)の脂質(b)に対するモル比を約0.25:1ないし約5:1とすることを特徴とする方法。

2. 前記モル比が約1.5:1ないし約3.5:1であり、前記アシルセラミドのアシル基が18ないし20の炭素原子を含む脂肪酸のアシル基である請求項1記載の方法。

3. 前記モル比が約2:1であり、前記アシルセラミドのアシル基が18ないし20の炭素原子を含む脂肪酸のアシル基である請求項1記載の方法。

4. 損乱された表皮バリア機能によって特徴づけられる状態におかれている陸生哺乳類の皮膚炎を処置するための方法において、前記方法が前記皮膚炎に対して：

- (a) コレステロール、
- (b) アシルセラミド、

(c) 12ないし20の炭素原子を鎮中に有する少なくとも一つの脂肪酸の脂質を含む治療的に有効量の薬剤組成物を外的に施用することを含み、脂質(a):(b):(c)のモル比を(0.25-5):(1-3):(1.5-3.5)である前記方法。

5. 前記アシルセラミドのアシル基が18ないし20の炭素原子を含む脂肪酸のアシル基であり、脂質(c)は16ないし18の炭素原子を含む脂肪酸である請求項4記載の方法。

12. 前記必須脂肪酸がリノール酸であり前記非必須脂肪酸がステアリン酸であり、そして脂質(a):(b):(c):(d)のモル比が3:1:1:1である請求項9記載の方法。

13. 損乱された表皮バリア機能によって特徴づけられる状態におかれている陸生哺乳類の皮膚炎を処置するための方法において、前記方法が前記皮膚炎に対して：

- (a) コレステロール、および
- (b) グリコセラミド

の脂質を含む治療的に有効量の薬剤組成物を外的に施用し、脂質(a)の脂質(b)に対するモル比を約0.25:1から約5:1とすることを特徴とする方法。

14. 脂質(b)がグリコシルセラミドおよびガラクトセラミドからなる群より選ばれている構成員である請求項13記載の方法。

15. 損乱された表皮バリア機能によって特徴づけられる状態におかれている陸生哺乳類の皮膚炎を処置する方法において、前記方法が前記皮膚炎に対して：

- (a) コレステロール、
- (b) グリコセラミド、

(c) 12~20の炭素原子を鎮中に有する少なくとも一つの脂肪酸の脂質を含む、治療的に有効量の薬剤組成物を外的に施用することを含み、(a):(b):(c)のモル比を(0.25-5):(1-3):(1.5-3.5)とすることを特徴とする方法。

16. 脂質(b)がグリコシルセラミドおよびガラクトセラミドからなる群より選ばれている構成員である請求項15記載の方法。

17. 損乱された表皮バリア機能によって特徴づけられる状態におかれている陸生哺乳類の皮膚炎を処置する方法において、前記方法が前記皮膚炎に対して、グ

6. 前記アシルセラミドのアシル基が18ないし20の炭素原子を含む脂肪酸のアシル基であり、脂質(c)がパルミチン酸であり、そして脂質のモル比(a):(b):(c)が(1.5-2):1:3である請求項4記載の方法。

7. 前記アシルセラミドのアシル基が18ないし20の炭素原子を含む脂肪酸のアシル基であり、脂質(c)がパルミチン酸であり、そして脂質のモル比(a):(b):(c)が4:1:2.5である請求項4記載の方法。

8. 前記アシルセラミドのアシル基が18ないし20の炭素原子を含む脂肪酸のアシル基であり、脂質(c)がステアリン酸であり、そして脂質のモル比(a):(b):(c)が2:1:3である請求項4記載の方法。

9. 損乱された表皮バリア機能によって特徴づけられる状態におかれている陸生哺乳類の皮膚炎を処置するための方法において、前記方法が前記皮膚炎に対して：

- (a) コレステロール、

- (b) セラミド、

- (c) 必須脂肪酸および

(d) 12ないし20の炭素原子を鎮中に有する非必須脂肪酸は脂質からなる治療的に有効量の薬剤組成物を外的に施すことを含み、脂質(a):(b):(c):(d)のモル比を(2-5):(1-3):(1-3):(1.5-3.5)とすることを特徴とする方法。

10. 前記必須脂肪酸がリノール酸であり、そして前記非必須脂肪酸がパルミチン酸およびステアリン酸からなる群より選ばれた成分である請求項9記載の方法。

11. 前記必須脂肪酸がリノレイン酸であり、そして前記非必須脂肪酸がパルミチン酸およびステアリン酸からなる群より選ばれた構成成分であり、そして脂質(a):(b):(c):(d)のモル比が3:1:1:1、2:1:1:1、2:2:1:1、1:1:1:2および1:1:1:3からなる群より選ばれる請求項9記載の方法。

リコセラミドとアシルグリコセラミドからなる群より選ばれ、グリコ部分がトレハロースである治療的に有効量の構成成分を外的に施用することを特徴とする方法。

18. 前記薬剤組成物がさらにペトロラクタン、グリセリンおよびウセリンとグリセリンとの混合物からなる群より選ばれた成分を含む請求項1、4、9、13、15または17項記載の方法。

19. 前記脂質類が全体として約0.1ないし約6.0重量%の前記薬剤組成物を含む残部が薬理学的に許容し得る担体である請求項1、4、9、13、15または17項に記載の方法。

20. 前記脂質類が全体として約1ないし約2.0重量%の前記薬剤組成物を含み残部が薬理学的に許容し得る担体である請求項1、4、9、13、15または17項に記載の方法。

特表平7-507326 (3)

明細書 表皮保湿およびバリア機能の修復のための脂質

本発明は皮膚に対して施用される外用調合物の分野に関する。このような調合物の投与によって求められる種々の効果の中には軟化および水和ならびに表皮バリア機能の修復がある。本発明は特に脂質および脂質調合物の施用ならびに表皮の異常増殖およびバリア(Barrier)機能の破壊を示す皮膚または粘膜の疾患あるいは疾病を示している対象の治療に関する。

発明の背景

皮膚は身体の最大の器官であり、哺乳類の組織を周囲の水および乾燥環境から保護する。環境への過剰な皮膚の水分の損失に対するバリアの維持は全ての陸生動物の生存にとって重要である。哺乳類ではこのバリアは純粋的に角質層として知られている無核の角質化した最外層によって形成されている。粘膜および角質層の最外層は高濃度のグリコスフィンゴ脂質類を含み、これらは角質顆粒が外側の成熟により無核になるにつれて次第に代謝されてセラミドになる。皮膚や粘膜の種々の疾患や状態において表皮バリアの局部的または全体的な変態が生じる。これらの変態は皮膚の病変部の形態に大きくかゝわるだけでなく、たとえば乾燥におけるケーブナ(Koepner)現象などのようある種の皮膚疾患を引起する。通常の保湿剤および軟化剤はバリアや機能の破壊を生じる。

角質層脂質の細胞間二重薄膜が機能バリアの重要な構成成分であることが一般的に認められている。表皮脂質は活性および無活性種の混合物からなる。三種類の主要な脂質は豚鼠基礎でセラミド(40%)、コレステロール(20-25%)および遊離脂肪酸(20-25%)である。後者の群には必須脂肪酸、リノール酸および別の非必須脂肪酸が含まれる。さらにヒトの表皮にはその分子構造としてアミド結合によって骨格に結合された炭素原子数30の α -オキシ酸残基を有し、この残基自身はリノレン酸で ω -エステル化されている独特なアシルスフィンゴ脂質を含む。スフィンゴイド骨格が含まれている。

表皮バリアの健全性に対する三種の主要な表皮脂質の重要さは急激なおよび緩慢なバリア破壊の後でそれらの合成が増大することによって示される。それらの夫々の酵素系の抑制によってこれら三種の主要な表皮脂質のいずれか一つのものの濃度が低下し、それによってバリア機能の修復に大きな遅れが生ずる。

コレステロール合成のインヒビターであるロバスタチンは正常な表皮に施されるとバリアの欠陥を生じる。ロバスタチンの施用後、コレステロールの合成は迅速に正常化するが、脂肪酸の合成は上昇し続ける。これは脂肪酸:コレステロール比の乱れが変態されたバリア機能の原因であることを示唆している。

理論的には夫々の脂質を個々にまたは他の脂質との二成分系として施用することにより損傷した皮膚に対して施す際にバリアの修復が促進されるはずであることが示されるが、これは実際には起こらない。たとえば必須脂肪酸であるリノール酸の欠乏によって生じるバリア不全に到っているマウスにおいては、リノール酸だけを局所的に施用すると全身的な欠乏状態が改善されるまでにバリア機能の変態がさらに悪化する。

以下は破壊されたもしくは機能の変質を起こした表皮機能に関連しもしくはそれらを生じさせる場合および皮膚の状態である。

(1) 慢性期間が3-3週間以内の未熟児の罹病率および死亡率の重要な原因是液体および電解質の異常、異常体温、および浸入門である皮膚の感染である。成熟したバリア機能の欠乏は適切な量のこれらの三種の主要な脂質が適切な割合で構成することと一致する。

(2) 体の広範な領域にわたる分画のはっきりしない鱗片状の斑点または疼痛を作り出す特徴とする一群の炎症性で異常増殖性の皮膚疾患である過敏性湿疹。二つの最も一般的なタイプはアトピー性および脂漏性の皮膚炎である。両者ともに遺伝的な素因がありして臨床的には対象とならない皮膚においてさえも角質層脂質およびバリア機能の異常を示す。その他の主な湿疹性の皮膚炎は溶剤、薬品、洗剤、熱水、低湿度、紫外線またはX線の照射による環境的なもしくは職業的な傷害から生じる。これらの疾患にはアレルギー性のまたは刺激剤との接触によ

これら各脂質類は角質層の恒常性にとって重要であるが、特にセラミドはそれらが大きな貢献を占めることおよび構造的な特性のために重要である。セラミドの保濕性は知られている。花王株式会社の特許公開公報(特開昭65-24391号)には炭素原子数長が10-26のスフィンゴイド基質および一つまたは以上のその他の角質層脂質からなる牛のセラミドを含む調合物が開示されている。この調合物の目的は保濕性を増大させかつ肌あれを改善すること(保濕)にある。

脂質の保濕成分としての大きな効力にもかかわらず、保濕性についての花王の開示において示されたセラミドおよび脂質の組合せ体を含む個々の脂質の多くのものは損傷した皮膚に施用した場合、実際にはバリアの修復を容易にするよりもこれを妨げることが研究によって実証された。したがって、この種の調合物は表皮脂質を施用した際に急性もしくは慢性的に損傷されている表皮バリアが、正常な皮膚または単に乾燥したあれた皮膚とは異なる反応を示すために皮膚および粘膜の疾患の病変部を悪化させることになる。

バリア修復を行う物質は全て保濕剤として有効であるがその逆は正しくない。たとえば、皮膚の細化およびあれは角質層の異常な剥離の表われであるが、これらの状態は角質層バリアの機能とは関連していないことが多い。たとえば、アトピー性皮膚炎にかかっている患者の皮膚は表皮細胞の水分喪失によって測定した場合バリア機能が不全であるが、細化が肉眼視されることはない。

保濕剤は角質層の水分を増大させる物質として定義される。皮膚の導電率測定は最も正確な水分分析法である。皮膚導電率が高く測定されることは含水分が高いことを示す。高い含水分は保濕度が高いことを示すがこれは良好なバリア機能を示すものではない。たとえば、粘膜は極めて高い含水分によって潤滑であるがバリア機能に乏しい低い。また角質層の厚さもバリア機能とは関連しない。正常な外観の掌と足裏は極めて厚い角質層と高い含水分を有するがバリア機能には比較的乏しい。

すべての保濕剤は肉眼で見える細化および肌あれを一時的には減少させるがそれらは通常角質層のバリアの健全さをほとんどまたは全く改善しない。

表皮バリアの健全性に対する三種の主要な表皮脂質の重要さは急激なおよび緩慢なバリア破壊の後でそれらの合成が増大することによって示される。それらの夫々の酵素系の抑制によってこれら三種の主要な表皮脂質のいずれか一つのものの濃度が低下し、それによってバリア機能の修復に大きな遅れが生ずる。

(3) 潰瘍および潰瘍は皮膚または粘膜の外傷あるいは血によって生じる。これらの傷害には化学的または熱的火傷および静脈または動脈の塞栓症のような血管の損傷または糖尿病性の潰瘍が含まれる。これらの病変部は疼痛を与えるのならぬ病原菌の侵入口となる。現在の治療は主として抗生物質、被覆包帯および血管圧迫包帯などからなる。

(4) 魚鱗病は異常なバリア機能および表皮の異常増殖を伴うもしくは伴わない異常な表皮の角質化の障害を持つとする一群の不治の奇形の通常ないしは稀な遺伝性疾患である。これらの疾患に対する措置はリチノイドの全身的投与および外用ならびに α -オキシ酸およびサリシル酸の外用である。これらの治療法は著しい局部的な副作用を生じることがあり、そしてレチノイドの全身的投与およびサリシル酸の外用は重大な全身的な毒性をもたらす恐れがある。

(5) 表皮水疱症は表皮/皮膚凝集力の欠落または欠損から生じる一群の稀な遺伝的疾患である。正常な皮膚への日常の行為による皮膚外傷は外皮の完全なまたは部分的な消失を生じて水疱、ただれおよび潰瘍を生じさせる。一つの形式についての唯一の治療はディフェニルヒドントインおよび/またはレチノイドの全身投与である。いずれの治療法も持続的に用いることによって極めて多くの重大な全身的副作用を生じる。

(6) 乾癬は外傷を受けた体の部分特に膝、肘、手、足および頭皮に最もしばしば局在する範囲で分画された鱗片状の斑点を特徴とする著しく異常な増殖を示す炎症性の丘疹斑状の疾患である。現在とり得るほとんどのすべての局所的および全身

特表平7-507326 (4)

的治療は苦しい全身的なおよび/または皮膚の毒性を生じるおそれがある。さらにはこれらの処置はそれらを中止すると疾患が通常迅速に反動する。これらの措置はいずれもバリヤを修復せずまたあるものによってはそれを実際に悪化させる。現在のところの治療としてはレチノイド、カルチコステロイド、スルファン、抗悪性腫瘍剤、アントラリン、タール、ブンラレンおよび紫外線AまたはBがある。最近、被覆テープを10週間の期間にわたって毎週施すことによって被覆した病変部の60%において持続的な完治が得られたことが報告されている。この治療方法によれば表皮バリヤ機能をある程度まで人工的に修復させることができる。

(7) 内因性劣化および光劣化(皮膚日射病)の皮膚変化は内因性変化を組合わざった環境的損傷によって起こり、萎縮、脆弱化、非弾性化、細胞膜張力の低下、異常増殖およびバリヤの損傷後の修復のおくれなどを生じる。角質層脂質はコレステロールの相対的な増大をともなうセラミドおよび無活性脂質の欠損を示す。現在の処置法はレチノイドまたは α -オキシ酸の外用であるが、これらはいずれも特に年齢者において瘙痒を引き起こす。

(8) 腺膿的なまたは運動(ときおりリクレーション的に行われる運動であっても)による行為についての制約的要因としては、機械的な剪断応力による皮膚の摩擦による水ぶくれがある。布を重ねたり、または合成フィルムをあてたりすることによる防止方法が現在唯一利用できる幾分有用な治療である。

(9) 特に若年者および年齢者におけるカルチコステロイドの外用についての大きな制約的要因は、感染の原因となり治癒速度を低下させる皮膚萎縮である。レチノイドおよび α -オキシ酸の外用が幾分この萎縮を軽減させるがこれらの薬剤の効果は苦しく増大する。

(10) 皮膚の剥離またはバリヤの損傷のためにその使用が避けられ、もしくは損なわれる多くの公知のあるいは可能性のある治療化合物がある。本発明の脂質類が含有されたこれらの化合物からなる調合物は医師にとって利用可能な手段を拡大することになる。

表皮バリヤの健全性は表皮DNA合成を規制する主要な因子であることが知られている。また正常な表皮バリヤの維持が表皮の異常増殖を抑制することも知ら

れている。したがって本発明の発見は丘疹状および湿疹状の疾患をその類型な例とする異常増殖皮膚疾患に対する処置をもたらす。

発明の概要

三種の主要なクラスの表皮皮質から選択された脂質およびそれらの構造的に類似した前駆体、異性体または同族体の種々の組合せ体を含む調合物によって皮膚または粘膜の疾患あるいは状態における欠陥のある表皮バリヤが修正され、バリヤを強化して環境的傷害によるその破壊を防止すること、そしてある種の脂質それ自体は表皮の軟化および水化のための保湿剤として一般に有用ではあるがそれらは個々に使用した場合に表皮バリヤを破壊する傾向のあることが発見された。これに対し本発明の範囲内における組合せ体を用いればこのような不具合を生じることはなく、バリヤ機能についてかたよりの効果を生じそしてある場合にはバリヤ機能を改善したまはその修復速度を向上させる。

本発明の新規な脂質調合物はまたその他の公知の治療剤の治療作用を改善する。このような治療剤としては消炎剤、抗菌剤、抗悪性腫瘍剤、鎮痙剤、抗ヒスタミン剤、鎮痛剤、天然および合成ビタミン類、カルボン酸およびそれらの同族体ならびにアルテミシンおよびその同族体が挙げられる。

本発明の組合物はそれらの表皮バリヤ機能に対する作用により、表皮の異常増殖を改善しかつ炎症を軽減させる。これによって丘疹状および湿疹状の疾患の病変部についての著しく持続するもしくは完全な完治が得られ、そしてそれらの再発が防止される。

発明の詳細な説明および好ましい具体例

本発明の好ましい結果を以下の脂質の組合せ体によって示す。

A コレステロールとアシルセラミドとを0.25:1ないし5.0:1(コレステロール:アシルセラミド)の範囲のモル比で組合せた二成分組合せ体。好ましい割合は1.5:1ないし3.5:1の範囲内にある。特に好ましい比は2:1である。

B コレステロール、アシルセラミドおよび炭素原子鎖長12~20、好ましく

は炭素原子鎖長16~18の一つまたはそれ以上の脂肪酸の三成分組合せ体。パルミチン酸およびステアリン酸が特に好ましくしてステアリン酸が最も好ましい。コレステロール:アシルセラミド:脂肪酸についての好ましいモル比は(0.25~5):(1~3):(1.5~3.5)である。より好ましいものはパルミチン酸を脂肪酸として(1.5~2):1:3、パルミチン酸を脂肪酸として4:1:2.5およびステアリン酸を脂肪酸として2:1:3とするものである。

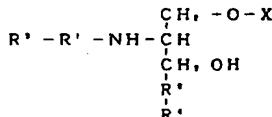
C コレステロール、セラミド、必須脂肪酸および12~20の炭素鎖長を有する非必須脂肪酸または混合(builk)脂肪酸の4成分組合せ体。好ましい必須脂肪酸はリノール酸でありそして好ましい非必須脂肪酸は炭素原子鎖長が16~18のものであってパルミチン酸およびステアリン酸が最も好ましい。好ましいモル比の範囲は(2~5):(1~3):(1~3):(1.5~3.5)である。好ましい比は特に前記好ましい脂肪酸について3:1:1:1、2:1:1:1、2:2:1:1、1:1:1:2および1:1:1:3である。最も好ましい比はリノレイン酸を必須脂肪酸とし、かつステアリン酸を非必須脂肪酸とする3:1:1:1である。

D アセチルアミドがグリコセラミドによって置換されている組合せ体AまたはB。好ましいグリコセラミドはグリコシルセラミドおよびガラクトセラミドである。(“ガラクトセレブロシドI”としても知られている)。

E ワセリン、グリセリンまたはその双方を添加した組合せ体A、B、CまたはD。

F グリコ部分としてトレハロースを有するグリコセラミドまたはアシルグリコセラミド。

セテミド、アシルセラミドまたはグリコシルセラミドと称される化合物は“スフィンゴイド”化合物またはスフィンゴ脂質と称せられるクラスの化合物の構成員である。これらはスフィンゴシンまたはこれに近似した構造の骨格を有し、これに対して脂肪酸または α -エステル化脂肪酸がスフィンゴシン骨格のアミノ基のところでアミド結合を介して結合されている化合物であり、そしてグリコシルセラミドの場合には、それらに対して糖部分がスフィンゴシン骨格の末端ヒドロキシル基にグリコシド結合を介して結合されている化合物である。スフィンゴイド化合物の一般式は下記の通りである。



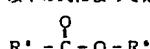
前記式中における記号は下記の通りに定義される:

R^1 は O または CH_2

R^2 は CH_2 または CH_2OH

R^3 は以下の一いずれか一つ:

- (i) $\text{C}_{10}-\text{C}_{18}$ アルキル
- (ii) α -オキシ- $\text{C}_{10}-\text{C}_{18}$ アルキル
- (iii) ω -オキシ- $\text{C}_{10}-\text{C}_{18}$ アルキル
- (iv) α , ω -ジオキシ- $\text{C}_{10}-\text{C}_{18}$ アルキル
- (v) 以下の式によって定義されるアルカノイル



式中、 R^4 は二価の $\text{C}_{10}-\text{C}_{18}$ アルキルまたは二価の α -オキシ- $\text{C}_{10}-\text{C}_{18}$ アルキル、 R^5 は一価の $\text{C}_{10}-\text{C}_{18}$ アルキル、好ましくは $\text{C}_{10}-\text{C}_{18}$ または α -オキシ- $\text{C}_{10}-\text{C}_{18}$ アルキル、これも好ましくは $\text{C}_{10}-\text{C}_{18}$ 。

R^1 は $\text{C}_{10}-\text{C}_{18}$ アルキル、

X はH、单糖類または寡糖類である。

前記の用語は下記の通りこの式の特定のサブクラスに適用される。

特表平7-507326 (5)

R' が $\begin{array}{c} O \\ | \\ C \end{array}$ であり、 R'' が $\begin{array}{c} CH \\ || \\ CH \end{array}$ または $\begin{array}{c} CH-OH \\ || \\ CH \end{array}$ のいずれかであり、 R'' がアルキル或いは α -オキシアルキルであり、そして X がHであるサブクラスは“セラミド”として記載される。

R' が $\begin{array}{c} O \\ | \\ C \end{array}$ 、 R'' が $\begin{array}{c} CH \\ || \\ CH \end{array}$ または $\begin{array}{c} CH-OH \\ || \\ CH \end{array}$ であり、 R'' が R' および C 、 CH 、 CH_2 、

R'' の双方がアルキルまたは α -オキシアルキルであるアルカノイルであり、そして X がHであるサブクラスは“ ω -エステル化セラミド”または“アシルセラミド”として記載される。

R' が $\begin{array}{c} O \\ | \\ C \end{array}$ 、 R'' が $\begin{array}{c} CH \\ || \\ CH \end{array}$ または $\begin{array}{c} CH-OH \\ || \\ CH_2 \end{array}$ であり、 R'' がアルキルまたは α -オキシアルキルであり X が单糖類のサブクラスは“セレブロンド”として記載される。

R' が $\begin{array}{c} O \\ | \\ C \end{array}$ 、 R'' が $\begin{array}{c} CH \\ || \\ CH \end{array}$ または $\begin{array}{c} CH-OH \\ || \\ CH_2 \end{array}$ のいずれかであり、

R' が R'' および R'' の双方がアルキルあるいは α -オキシアルキルであるアルカノイルであり、そして X が寡糖類、特に二糖類であるサブクラスは“ ω -エステル化セレブロンド”または“アシルグリコシルスフィンゴ脂質”として記載される。

R' が $\begin{array}{c} O \\ | \\ C \end{array}$ であり、 R'' が $\begin{array}{c} CH \\ || \\ CH \end{array}$ または $\begin{array}{c} CH-OH \\ || \\ CH_2 \end{array}$ のいずれかであり、

R' がアルキルまたは α -オキシアルキルであり、 X が寡糖類、特に二糖類であるサブクラスもまた“ ω -エステル化セレブロンド”または“複合グリコスフィンゴ脂質”として記載される。

ここで用いられる用語“アルキル”は、飽和および不飽和の（すなわち一つまたはそれ以上の二重結合を含む）そして一価または二価の双方の直鎖および枝分れ脂質基を構造式中の基の位置によって示すように含んでいる。一般に直鎖基が好みである。 α -オキシアルキルとして示される基は α -オキシ脂肪酸から誘導され、 α 位はエステルまたはアミド結合におけるカルボキシル基に隣接する炭素原子

ましい。

これらの化合物の多くのものは自然に存在しており、特に哺乳類の角質層およびその他の哺乳類の組織中に存在している。セラミドおよびセレブロンドは脳組織、神経組織およびその他の哺乳類の組織から抽出され、特に牛の脳およびヒトの脳組織から抽出される。“ガラクトセレブロンドI型”と書く用語はたとえば牛の脳から抽出された混合物を示し、そして R' 部分の約9.8%は α -オキシ酸である。“ガラクトセレブロンドII型”と記載された混合物は同様に牛の脳から抽出され、 R'' 部分について約9.8%が非オキシ脂肪酸である主としてネルボン酸およびリグノセリン酸である点が“ガラクトセレブロンドI型”と異なっている。ネルボン酸およびリグノセリン酸はいずれも炭素原子2個の脂肪酸であり、ネルボン酸は一つの二重結合を有していて不飽和でありリグノセリン酸は飽和している。“セラミドIII型”と記載された混合物は牛の脳のスフィンゴミエリンに対するホスホリバーゼCの作用によって生成され、 R'' 部分は主としてステアリン酸（炭素原子数18、飽和）およびネルボン酸である。“セラミドIV型”と記載された混合物はそれがステアリン酸およびネルボン酸ではなく α -オキシ酸を含有する点を除いてセラミドIII型に類似している。これらの全ての混合物は米国ミズーリ州セントルイスのシゲマ・ケミカル（Sigma Chemical）社等のような大規模な化学会社から商業的に入手でき、そして哺乳類の組織からの直接の抽出物でないものはたとえばモリソン、ダブリュ、アール（Morrison, W. R.）によるバイオケム、バイオフィジクス、アクタ（Biochem. Biophys. Acta）176: 537 (1969) およびカーター、エイチ、イー（Carter, H. E.）等によるジェイ、リビド、レス（J. Lipid Res. 2: 228 (1961) 等の文献に記載された技術によって生成することができる。

ある種の特定のスフィンゴイド化合物が特に好みである。セラミドおよびセレブロンドの中、好みの化合物は牛のセラミドIII型およびIV型ならびに牛のセレブロンドIおよびII型である。 ω -エステル化セラミドおよびセレブロンドの中、好みの化合物はN-(ω -O-リノレイル)-トリアコンタノイル-エイコサスフィンジェニン、N-(ω -O-リノレイル)-トリアコンタノイル-エイ

を示す。ある種の部分は“脂肪酸残基”として記載され、この用語は-COOH基を除いた後に残る脂肪酸部分を示す。

スフィンゴイドの一般式中における好みのサブクラスは次の通りである：

R' についての好みの基は O である。

C

R' についての好みの基は $\begin{array}{c} CH \\ || \\ CH \end{array}$ である。

C

R' がアルカノイル以外である化合物に関してはC₁₈-C₂₂アルキルおよび α -オキシ-C₁₈-C₂₂アルキルが好みしく、そしてサブグループのC₁₆-C₁₈アルキルおよび α -オキシ-C₁₆-C₁₈アルキル、そしてまたC₁₄-C₁₆アルキルおよび α -オキシ-C₁₄-C₁₆アルキルがより好みしい。特に好みしいものは飽和C₁₆-C₁₈アルキルおよび飽和C₁₄-C₁₆アルキルである。

R' がアルカノイルである化合物については、好みのクラスはR'が二価の飽和C₁₈-C₂₂アルキルあるいは二価の飽和 α -オキシ-C₁₈-C₂₂アルキル、特に前者である。さらに好みしいものは、R'が二価の飽和 α -オキシ-C₁₆-C₁₈アルキル、特にアルキルである。R'については、好みの基はR'が一価のC₁₆-C₁₈アルキル、特に一価の不飽和C₁₆-C₁₈アルキルとしてより好みしくは一価の不飽和C₁₄-C₁₆アルキルである。好みのR'の例はリノール酸、リノレン酸およびコルンビン酸の残基である。

R' についての好みの基は、C₁₆-C₁₈飽和直鎖アルキル、特にC₁₈-C₂₂飽和直鎖アルキル、そしてより好みしくはC₁₆-C₁₈飽和直鎖アルキルである。

Xが脂部分である化合物については、好みの基はグルコース、ガラクトース、フルクトース、ラクトースおよびトレハロースである。これらのうち、グルコースとガラクトースがある場合には好みしく、その他の場合にはトレハロースが好みである。

コサスフィンジェニン、グルコシリ- β 1-N-(ω -O-リノレイル)-トリアコンタノイル-エイコサスフィンジェニン、グルコシリ- β 1-N-(ω -O-リノレイル)-トリアコンタノイル-エイコサスフィンジェニンおよびグルコシリ- β 1-N-(ω -O-リノレイル)-トリアコンタノイル-トリヒドロキシエイコサスフィンジェニンである。

セレブロンドはセラミドからそして ω -エステル化セレブロンドは ω -エステル化セラミドからガラクトン化によって調製することができる。同様にしてセラミドはセレブロンドからそして ω -エステル化セラミドは ω -エステルおよびセレブロンドから脱グリコシル化によって調製することができる。 ω -エステル化セラミドは ω -オキシセラミドから適当なカルボン酸とのエステル化によって調製することができる。これらの各種の反応のための技術は当該分野で公知である。

脂肪酸として特徴付けられているこれらの成分については、“脂肪酸”という用語は α -オキシ脂肪酸および非オキシ脂肪酸の双方ならびに飽和および不飽和脂肪酸および直鎖および枝分かれ鎖の脂肪酸を含む。直鎖の非ヒドロキシル化脂肪酸が好みである。脂肪酸の組成中の炭素原子は一般に2-5までである。例としてはパルミチン（炭素原子16、飽和）、ステアリン（炭素原子18、飽和）、リノール（炭素原子18、二重結合）、リノレイン（炭素原子18、3個の二重結合）、コルンビン（炭素原子18、3個の二重結合、リノレン酸のトランス異性体）、アラキシン（炭素原子20、飽和）、アラキドン（炭素原子20、4個の二重結合）、リグノセリン（炭素原子24、飽和）およびネルボン（炭素原子24、1個の二重結合）酸が挙げられる。炭素原子12-20の酸が好みである。

好みの必須脂肪酸はコルンビン酸およびリノール酸であり、リノール酸が最も好みである。非必須または混合脂肪酸は他の全ての脂肪酸である。これらの中、パルミチン酸とステアリン酸が好みしくパルミチン酸が最も好みである。脂肪酸のエステルはアルキル部分の炭素原子が一般に6以下である低級アルキルエステルである。好みのエステルはトリグリセリド等のようなグリセリドである。脂肪酸および脂肪酸エステルとしては植物性油を用いることができる。例としてはコーン油（リノール、オレイン、パルミチンおよびステアリン酸）、サフラワ

特表平7-507326 (6)

一油(主としてリノール酸)、ヒマワリ油(主としてリノール酸とオレイン酸との混合トリグリセリド)、大豆油(主としてリノール酸およびリノレン酸)、およびビーナツオイル(主としてリノール酸およびリノレン酸)が挙げられる。

本発明の脂質組合せ体の好ましい効果はそれらが急性の障害を受けてから4時間後に角質層のバリア機能を正常化または促進できるようにして、バリアの修復が最初は遅らされても、すなわち最初は脂質の投与によって攪乱されたり、悪化されたりしてもその修復が正常化しないしは改善されることを示す点にある。本発明による好ましい脂質組合せ体は急激な障害を受けてから4時間後における角質層のバリアの修復を著しく促進するようなものである。本発明の全ての組成物の中、これらの混合物が皮膚の障害に対する最も効果的な治療剤である。

本発明による外用調合物における全脂質含有分は厳密なものではなく溶解度の上限にまで到る広い範囲で変化する。一般に全脂質含有分は0.1ないし60重量%の範囲である。好ましい範囲は1ないし20重量%である。

本発明の脂質組合せ体を含む外用調合物は皮膚および/または粘膜に対する有用な効果のために施される。調合物は表皮に対して薬剤を塗布する際に用いられる種々の試形態を含む臨床学的に許容される担体中に分散または溶解される。これらの試形態は開発技術分野において周知である。調合物は種々の形態をとることができ。それらの例はローション、溶液、ゲル、クリーム、軟化クリーム、軟膏およびスプレイである。多くの用途について調合物中に種々の不活性剤を混入させて作用域全体の均一な分布を促進することが好ましい。これらの不活性剤の例としては界面活性剤、軟膏剤、混潤剤、乳剤あるいははう射薬があげられる。

"治療的に有効な量"とは反復して何回も治療する際に症状の実質的な緩和を生じる任意の量を示す。任意の所定の場合における最適な量は開発技術分野の当業者にとって容易に明らかであり、もしくは通常の実験によって求めることができる。

0.1ないし約10%である。最も適切な濃度は臨床的な指示によるものであり、そして当業者には明らかであろう。

本発明の脂質組合せ体を用いる調合物は表皮バリアの破壊ないしは機能の変質を生じる皮膚および粘膜の疾患および疾病を良好に治療および予防する。この結果、これらの調合物は以下の任意の状態に対して効果的に施用することができる。

(1) 妊娠第3-3週齢以内の未熟児。

(2) アトピー性および脂漏性皮膚炎およびその他の遺伝素因による皮膚炎。

(3) 環境的または職業的傷害によって生じる湿疹性皮膚炎、特にアレルギー性のおよび刺激性との接触、クラケレ湿疹、光アレルギー性、光毒性および植物光毒性の皮膚炎、放射および阻血性の皮膚炎。

(4) 化学的および熱的火傷を含む皮膚外傷による潰瘍および爛れ、および静脈、動脈の塞栓病を含む血管の損傷あるいは閉塞によるまたは糖尿病性の潰瘍および爛れ。

(5) 炎症。

(6) 表皮水疱症。

(7) 乾燥その他の丘疹鱗状疾患。

(8) 内因的老化および/または皮膚日射病の皮膚変化。

(9) 植物的摩擦による水泡。

(10) コルチコステロイド要約についての反応および予防。

(11) 皮膚剥離を生じおよび/または表皮バリアを破壊するその他の公知のまたは有効な治療剤用の基剤。

(12) 難治的ないし環境的に誘発されあるいは遺伝的素因による皮膚疾患を防止するために表皮バリアを強化する必要性。

これらの調合物を投与する最適な方法および頻度は当業者にとって明らかであり、または通常の実験によって決定することができる。ほとんどの場合において、難治領域または空ましい作用を得ようとする領域に薄い層を局部的に適用することによって効果的な結果が得られる。適応しようとする状態、その段階あるいは程度および施用が治療ないしは予防のいずれのために行われるかによって2日な

本発明の調合物はまた他の治療剤を施すための基剤としても作用し、このように用いられる時にはかかる治療剤に対する臨床的反応を改善する。これらのその他の治療剤の例としては:

- (1) 消炎剤、例としてコルチコステロイド、コルチシン、スルファラジンおよびスルファン:
- (2) 抗生物質、例としてキノロン、マクロリド、ペニシリン、セファロスボリン、スルファンアミドおよびテトラサイクリン:
- (3) 抗ウィルス剤、例としてアシクローバ、イドクストラジン、ジトブシン、d4T、ビダラビンおよびトリフルリジン:
- (4) 抗真菌剤、例としてケトコナゾール、エナゾール、グリセオフルビン、シクロブリックスおよびナフチジン:
- (5) 抗ヒスタミン剤、例: デフェンヒドラミン、アステミジール、ヒドロキシン、ドクセビン、アミトリプチリン、シプロヘクビジンおよびナトリウムクロムリン:
- (6) 止痒剤、例としてカンフォール、メントール、フェノール、ベンゾカイン、ベンジルアルコール、サリシル酸、ジクロイオンおよびプラモキシン:
- (7) 抗悪性腫瘍剤、例としてメトトリクセート、ピリトリキシム、シスプラチニン、5-フルオロウラシル、ブレオマイシン、カームスチン、オキシ尿素、アザチオブリニン、およびエタムスチーゼ:
- (8) カルボン酸同族体、例として1-モノラウリル酸、アゼライン酸およびドデカジオン酸:
- (9) 天然および合成のビタミン類および同族体、例としてビタミンD、カルシピトリオール、1, 25-デオキシコレカルシフェロール、レチニルバルミテート、レチニルアスクルベート、イソトレチノイン、エトレチネート、およびレチノイン酸ならびに
- (10) アルミニニン同族体、例としてアルテスネット、アルテエーテル、アルテメーテル、ジヒドロアルミニニンおよびアルテレニン酸がある。

これらの非脂質治療成分の濃度は広範に変えられる。典型的な範囲は約0.

いし3日毎に1回の施用から毎日4回ないしはそれ以上の施用に到る施用頻度によって効果的な結果が得られる。

本発明は例えば人、家庭のベット、家畜およびその他の農場の動物などを含めた哺乳類の皮膚の治療に一般的に適用することができる。

以下の例は例示のために示される。それらは本発明を何等限定もしくは制限する意図のものではない。

以下の実施例および表中において用いられている略号は次の通りである。

A C : N-(ω-O-リノイレル)-ドトリアコントノイル-エイコサスフィンジェニン、リノール酸でω-エステル化され、アミド結合において炭素原子3の酸部分を有するスフィンゴシン-基質のアシルセラミド。

C e r : 牛のセラミド

C H : コレステロール

L A : リノール酸

P A : パルミチン酸

S A : ステアリン酸

G C : ガラクトセレブロシドI、グリコシル部分にラクトースを有するグリコスフィンゴ脂質

T : グリコシル部分にトレハロースを有するグリコスフィンゴ脂質

P e t : ワセリン

g l y : グリセリン

実施例I

本例では本発明による調合物並びに本発明の範囲外の調合物による処置に引き続く皮膚導電率の測定について報告する。皮膚導電率は角質層の含水分の尺度であり、そして平均導電率が高いほど皮膚の含水分が高くそして保湿剤はより効果的である。

供試調合物は新質を選択されたモル比でプロビレングリコールおよびエタノ

特表平7-507326 (7)

ルの7:3の体積/体積比の混合物からなる賦形剤と組合せることにより調合された。調合物中の脂質の濃度は1.2重量パーセントであった。試験においては、而実的に利用可能な二種の生成物が比較のために含まれていた。これらはLac Hydrin(登録商標)VおよびAvon ANEW(登録商標)であった。

試験手順は次の通りであった。二つのパネルにおける各6人ずつの18-55才の12人の女性の前腕部を毎日アイボリセッケンで洗浄することにより一週間前処理した。この前処理において各前腕部の掌側の三つの場所に調合物を施用した。調合物の施用前に皮膚導電率を測定して基準ラインを形成し、して調合物の施用1時間後に同様にして測定した。測定はSKICON(登録商標名)200NTプローブを用いて行った。平均値を下表Aに示す。これらの結果によればこれらすべての調合物が効果的な保湿剤として機能することが示され、ワセリンおよびグリセリンを含む調合物から最も大きな利点が認められた。

表A
平均導電率
保湿性の尺度として

施用組成物 (モル比)	平均導電率 (ジーメンス)
パネル1:	
なし(供試調合物による施用前に行われた測定)	- 1. 9
Lac Hydrin(登録商標)V	237. 7
Avon ANEW(登録商標)	624. 4
賦形剤+下記に示す添加物	
(賦形剤はプロビレングリコール/エタノール 7:3、添加物の合計は調合物の2-3重量%)	
CH/AC/SA (2:1:1)	69. 6
CII/GC/LA/PA (1:1:1:3)	89. 9
CII/GC/AC/SA (2:1:1:3)	85. 4
CII/AC (3:1)	111. 4
パネル2:	
なし(供試調合物による施用前に行われた測定)	4. 7
アーデンセラミドドロップレット(Arden Ceramide Droplets)	57. 7
賦形剤+下記に示す添加物	
(賦形剤はプロビレングリコール/エタノール 7:3、添加物の合計は調合物の2-3重量%)	
CH/AC (2:1)	126. 9
CH/Cer/LA/PA (3:1:1:1)	122. 4
CH/AC/PA (4:1:2.5)	130. 4
50%CH/AC (2:1)	383. 2
25%pet. 25%gly	

実施例2

本発明調合物の破壊された表皮のバリア機能の修復能を以下のように試験した。8ないし12週齢の無毛マウスを脛腹に無水アセトンを反復擦布することによって処理し、皮膚バリアを変質させた。次いで限界水分分析器(ベンシルバニア州、ウオーリントン、ミーコ(Mecco社)を用いて経表皮水分損失(TEWL)率を測定した。TEWL率が2.0g/m²/hを越えた時にただちに(2供試調合物をバリアの変質した領域に擦布し、各調合物は5°領域に擦布した。調合物はプロビレングリコールとエタノールとの7:3の体積/体積比の混合物中に溶解した脂質または脂質の組合せ体、または賦形剤のみからなっていた。各供試調合物を1.0-1.2滴のウスに施した。供試調合物の施用後、4.5分、4時間および8時間後にTEWLの測定をさ�に行なった。これらの測定の値を供試調合物の擦布直前に得られた値と比較してバリアの修復度を求めた。結果を下記表Bに示すが、ここでTEWLは供試調合物の擦布前の値の100分比として示す。各脂質または脂質組合せ体についての修復の度合いを賦形剤のみについて得られた値と比較することによりどのような作用か脂質または脂質組合せ体の含有量に起因しているかを決定することができる。

表中、第2、3および5欄に記載された値は各供試調合物の擦布後、4.5分、1時間および8時間後におけるそれぞれのTEWLを表す。これらの値は供試調合物の擦布直前に得られた値と比較してバリア機能の修復度を示すが、脂質(類)に起因する修復は100分比が賦形剤のみについて得られた値以下になるときにのみ見られる。100以上の100分比はバリア機能の修復よりはむしろ一層の悪化を示し、この一層の悪化は供試調合物に起因するものである。表中には示されていないが、本発明の範囲内の調合物の使用は擦布後3.0-3.6時間後では0%TEWLまたは角質層の完全な修復を生じた。

表Bは多くの調合物が保湿剤として有効に作用するが、二、三のわずかな選択されたものがバリア機能修復用の効果的な薬剤としても作用することを示す。たとえばこの表によればワセリンが単独では4時間でTEWLを50-1%に低下

させるが、ベテロラタムとコレステロール、セラミド、リノレイン酸およびパルミチン酸の3:1:1:1の組合せ体との組み合わせはTEWLの100分比を更に41.6%まで低下させることが示される。さらに別の例として、NEUTROGENA(登録商標名)ノルウェーハンドクリーム(Norwegian Hand Cream)はTEWLを30.70%まで低下させるが、このクリームをコレステロールおよびアシルセラミドの1:1の組合せ体と組み合わせると更にTEWLが18.3%に低下する。その他の有利に作用する組合せ体はこの表から明らかである。

特表平7-507326 (8)

表B
バリア機能の修復
0時間における経皮水分損失(最大値)の100分比と
して表した種々の時間間隔での経皮水分損失(最大値)

施用組成物 0.75時間に 4時間における P値 (ND: 8時間における
(活性成分 におけるTEWL TEWL 偏差なし: TEWL
のモル比) (0時間における0時間における NS: 頗著 (0時間における
るTEWLの%) るTEWLの%) でない) るTEWLの%)

試験系列1:
試形剤のみ 87.0 67.5 ND 44.6
(プロピレン
グリコール/
エタノール,
7:3)

試形剤+
(添加物2~3
重量%) :
Cer - 113.8 0.001 -
AC - 93.5 0.01 -
CH - 69.5 NS -
PA - 67.3 NS -
SA - 69.1 NS -
pet 49.2 50.1 0.01 -
gly 88.3 53.1 0.1 29.1
T - 58.0 0.1 -
CH/Cer(1:1) - 91.7 0.01 -
CH/LA(1:1) - 88.0 0.01 -

CH/Cer(1:1)	-	66.0	NS	-
CH/Cer/PA (1:1:1)	-	66.8	NS	-
CH/Cer/SA (1:1:1)	-	67.4	NS	-

試験系列2:				
試形剤のみ	-	66.6	ND	-
(プロピレン グリコール/ エタノール, 7:3)				
試形剤+				
(添加物2~3 重量%) :				

表Bバリア機能の修復 ——統計
0.75時間に 4時間における P値 (ND: 8時間における
(活性成分 におけるTEWL TEWL 偏差なし: TEWL
のモル比) (0時間における0時間における NS: 頗著 (0時間における
るTEWLの%) るTEWLの%) でない) るTEWLの%)

CH/AC(0.25:1) - 50.2 0.01 -
CH/AC(0.67:1) - 23.6 0.0005 -
CH/AC(1.33:1) - 26.9 0.001 -
CH/AC(1.5:1) - 18.4 0.0001 -
CH/AC(2:1) 102.3 17.4 0.0001 11.0
CH/AC(2.5:1) - 24.5 0.0005 -
CH/AC(3:1) - 22.1 0.0001 -
CH/AC(3.5:1) - 20.3 0.0001 -
CH/AC(4.6:1) - 47.0 0.01 -
75%CH/AC(2:1) 43.1 21.0 0.0001 10.1
25% pet
75%CH/AC(2:1) 82.4 16.8 0.0001 8.0
25% gly
50%CH/AC(2:1) 40.2 17.9 0.0001 7.0
25% pet
25% gly
75%CH/AC(4:1) 47.6 33.9 0.001 22.3
25% pet
75%CH/AC(4:1) 109.6 37.3 0.001 17.5
25% gly
CH/AC/PA(3:1:1) - 26.9 0.001 -
CH/AC/PA(4:1:2.5) - 26.8 0.001 -
CH/AC/SA(2:1:2) - 28.7 0.001 -

CH/AC/SA(2:1:3)	94.7	17.6	0.0001	5.8
CH/AC/SA(2:1:4)	-	28.1	0.001	-
50%CH/AC/SA(2:1:3)	30.6	13.9	0.00005	6.7
25% pet				
25% gly				
CH/GC/LA/SA (1:1:1:1)	-	77.3	NS	-

特表平7-507326 (9)

表B バリア機能の修復				--- 続き
施用組成物 (活性成分 のモル比)	0.75時間に おけるTEWL (0時間におけ るTEWLの%)	4時間における TEWL (0時間におけ るTEWLの%)	P値 (ND: NS:顕著) (0時間におけ るTEWLの%)	8時間における TEWL (0時間におけ るTEWLの%)
CH/GC/LA/SA (2:1:1:1)	117.4	23.8	0.0005	15.2

試験系列3:

試形剤のみ (プロピレン グリコール/ エタノール, 7:3)	-	67.5	ND	-
---------------------------------------------	---	------	----	---

試形剤+

(添加物2-3

重量%):

CH/Cer/LA/PA (1:1:1:1)	-	60.7	NS	-
CH/Cer/LA/PA (2:1:1:1)	-	37.4	0.001	-
75%CH/Cer/LA/PA (3:1:1:1)	-	41.6	0.05 (vs pet)	-
25%pet				
CH/Cer/LA/PA (3:1:1:1)	-	28.0	0.001	-
CH/Cer/LA/PA	-	49.5	0.01	-

(4:1:1:1)	-	56.5	0.1	-
CH/Cer/LA/PA	-	61.5	NS	-
(5.5:1:1:1)	-	58.6	0.1	-
CH/Cer/LA/PA	-	46.0	0.01	-
(1:1:1:1.5)	-	32.0	0.001	-
CH/Cer/LA/PA	-	56.0	0.1	-
(1:1:1:3)	-	69.7	NS	-
CH/Cer/LA/PA	-	69.7	NS	-
(1:1:1:4)	-			

表B バリア機能の修復				--- 続き
施用組成物 (活性成分 のモル比)	0.75時間に おけるTEWL (0時間におけ るTEWLの%)	4時間における TEWL (0時間におけ るTEWLの%)	P値 (ND: NS:顕著) (0時間におけ るTEWLの%)	8時間における TEWL (0時間におけ るTEWLの%)
CH/GC/LA/SA (1:1:1:2)	-	50.2	0.01	-
CH/Cer/LA/SA (1:1:1:3)	-	34.8	0.001	-
75%CH/Cer/LA/PA (3:1:1:1)	51.7	41.6	0.01	-
25%pet				
CH/Cer/LA/PA (2:2:1:1)	-	36.6	0.001	-

試験系列4:				--- 続き
試形剤のみ (プロピレン グリコール/ エタノール, 7:3)	-	66.6	ND	-
Avon ANEW (登録商標名)	-	71.9	NS	-
LacHydrin V (登録商標名)	-	63.8	NS	-
アーテンセラミド ドロブレット	-	52.9	0.1	-
LACTICARE (登録商標名)	-	50.2	0.01	-

試形剤+

(添加物2-3

重量%):

CH/Cer/AC/LA/PA (3:1:0.5:1:1)	-	30.7	0.001	-
CH/Cer/AC/LA/PA (4:1:0.5:1:2)	-	32.8	0.001	-
CH/Cer/AC/LA/PA (4.5:0.5:1:0.5:1.5)	-	32.8	0.001	-
CH/Cer/AC/LA/PA (4:1:0.5:2:1)	-	46.7	0.01	-

試験系列5:

試形剤のみ

(NEUTROGENA

(登録商標)

ハンドクリーム	-	37.0	ND	20.9
---------	---	------	----	------

特表平7-507326 (10)

表B バリア機能の修復 --- 続き

施用組成物 0. 75 時間に 4 時間ににおける P 値 (ND : 8 時間ににおける
 (活性成分 おける TEWL TEWL 偏差なし : TEWL
 のモル比) (0 時間にわけ (0 時間にわけ NS : 階差 (0 時間にわけ
 る TEWL の%) る TEWL の%) でない) る TEWL の%)

試形剤 + (添加物 2 - 3				
重畠 % :				
CH/AC(1:1)	-	18. 6	0. 0001	9. 2
CH/AC(2:1)	-	24. 6	0. 001	7. 0
CH/AC/PA(4:1:2.5)	-	23. 5	0. 001	8. 5
CH/AC/PA(3:1:1)	-	28. 9	0. 02	21. 2
CH/AC/PA/Cer/La (4:0.5:2:1:1)	-	26. 0	0. 001	14. 3

試験系列 6 :

試形剤のみ (NEUTROGENA (登録商標))	-	30. 2	ND
ハンドクリーム			

試形剤 +

試形剤 + (添加物 2 - 3				
重畠 % :				
CH/Cer/PA(2:1:1)	-	23. 2	0. 05	-
CH/Cer/LA/PA (2:1:1)	-	22. 0	0. 05	-
CH/Cer/LA/SA (1:1:1:3)	-	19. 2	0. 001	-

試験系列 7 :

試形剤のみ (NEUTROGENA (登録商標))	-	20. 8	ND	23. 4
ハンドクリーム				
試形剤 + (添加物 2 - 3				
重畠 % :				
CH/GC/LA/PA (1:1:1:3)	-	11. 2	0. 01	9. 8
CH/GC/LA/PA (1:3:1:1)	-	23. 9	NS	13. 7

表 C
統計的有意
表 B からのデータの集約

組成物	4 時間での TEWL 試形剤に対する (0 時間での TEWL の%)	P 値	統計的有意	
			TEWL の%)	
CH/AC(1.5:1)	18. 4	< 0. 01		
CH/AC(2.5:1)	24. 5	< 0. 01		
CH/AC(3.5:1)	20. 3	< 0. 01		
CH/AC(2:1.5)	26. 9	< 0. 001		
CH/AC(2:3)	23. 6	< 0. 01		
CH/AC(2:1)	17. 4	< 0. 2		
75% CH/AC(2:1). 25% pet	21. 0	< 0. 01		
75% CH/AC(2:1). 25% gly	16. 8	NS		
50% CH/AC(2:1).	17. 9	< 0. 2		
25% pet. 25% gly				
CH/AC/SA(2:1:3)	17. 6	< 0. 2		
50% CH/AC/SA(2:1:3)	13. 9	ND		
25% pet. 25% gly				
CH/AC/SA(2:1:2)	28. 7	< 0. 0001		
CH/AC/SA(2:1:4)	28. 1	< 0. 0001		
CH/GC/LA/SA(2:1:1:3)	23. 8	< 0. 001		
CH/GC/LA/SA(1:1:1:1)	77. 3	< 0. 0001		
CH/GC/LA/SA(2:1:1:2)	39. 6	< 0. 0001		
CH/GC/LA/SA(2:1:1:3)	29. 5	< 0. 0001		
50% CH/GC/AC/SA (2:1:1:3). 25% pet.	17. 7	< 0. 2		
25% gly				
エリザベス アーデン セラミド	52. 9	< 0. 0001		

ドロブレット

LACHYDRIN (商標登録名) 5%	63. 8	< 0. 0001
ローション		
Avon ANEW ローション (登録商標名)	71. 9	< 0. 0001
LACTICARE (登録商標名)	50. 2	< 0. 0001
ローション		
ワセリン	50. 1	< 0. 0001

特表平7-507326 (11)

表C
統計的有意
表Dからのデータの集約

組成物	4時間でのTEWL 真形剤に対する	
	(0時間でのTEWLの%)	P値
NEUTROGENA (登録商標名)	37.0	<0.0001
ハンドクリーム	53.1	<0.1
グリセリン		

統計

表D
比較統計的有意

組成物	4時間でのTEWL 真形剤に対する	
	(0時間でのTEWLの%)	P値
50% CH/AC/SA(2:1:3)	13.9	ND
25% pet. 25% gly		
CH/AC(2:1)	17.4	<0.2
CH/Cer/LA/PA(3:1:1:1)	28.0	<0.0001
CH/AC/PA(3:1:1)	26.9	<0.0001
CH/AC/PA(4:1:2.5)	26.8	<0.0001
75% CH/AC(2:1), 25% gly	16.8	ND
75% CH/AC(2:1), 25% pet	21.0	<0.2
50% CH/AC(2:1)	17.8	NS
25% pet. 25% gly		
CH/AC(2:1)	17.4	NS
50% CH/GL/AC/SA (2:1:1:3), 25% gly.	17.7	ND
25% pet		
CH/GC/AC/SA(2:1:1:3)	29.5	<0.001
CH/GC/LA/SA(2:1:1:3)	23.8	<0.02

本明細書中におけるその他の実施例は本発明の範囲内の調合物の保湿能を示す。

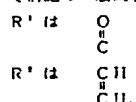
実施例3

以下に列記する脂質層成分をまず70°Cに加熱してそれらを液状にし次いでこの液化した脂質相を以下に列記する水性相と組合せ：同様にして加熱し、そして二相をラウリル硫酸ナトリウム乳化剤と混合することによって外用調合物Aを調製した。これによりローションの形態としての乳液が生成された。

脂質相中におけるアシルセラミドに対するコレステロールのモル比は4:1であった。

脂質相	重量パーセント
コレステロール	7.72
アシルセラミド*	4.28
水性相	
ラウリル硫酸ナトリウム3.0%溶液	7.00
グリセロール	2.00
イミダゾリジニル尿素	0.30
メチルパラベン	0.20
プロピルパラベン	0.05
蒸留水	残部

* 本次実例において用いられる"アシルセラミド"という用語はセラミドー基Nの化合物について前記の一般式を有するものであり、ここで



$\begin{array}{c} O \\ || \\ R' - C - O - R' \end{array}$ であり、
式中、R' は供試原子類長2-9の二級の飽和アルキル鎖であり、
R' はリノレン酸残基であり、そして
XはHである。

実施例4

調合物Aと同様にして外用調合物Bを調製し再度クリーム状の乳液を生成した。
脂質相中におけるコレステロール対ガラクトセレブロシドI対リノレン酸のモル比は3:1:1であった。

脂質相	重量パーセント
コレステロール	17.37
ガラクトセレブロシドI	11.09
リノレン酸	4.20
水性相	
ラウリル硫酸ナトリウム	7.00
グリセロール	3.00
イミダゾリジニル尿素	0.30
メチルパラベン	0.20
プロピルパラベン	0.05
蒸留水	残部

実施例5

日常の業務に頻繁な手袋の交換や手洗いが含まれ、そして全員が非炎症性でさらさらした断続的な手の搔痒にかかっている5人の保健ケアワーカーは結果として普通の保湿ローションによる搽めて僅かな免荷およびアクアホール(Aqua-phor)等のような被覆グリースによる部分的な免荷しか得られていなかった。各

特表平7-507326 (12)

ワーカーに毎日三回ずつ調合剤Aを塗布することにより平均6日間以内でざらつきおよび症状が完全に免荷された。この生成物を隔日に連続して使用したところ、効果的に保たれていた。

実施例6

覚解傾向にあるアトピー性皮膚炎にかかっている3人の患者はすべて著しい乾燥症にかかっていたか皮端において最も顕著となる魚鱗斑には覆っていなかった。3人すべてに対して市販の保湿剤を試み、そしてすべての三つのケースにおいてその状態には改善が示されなかった。ワセリン等のような炭化水素被覆混合物の使用は搔痒を生じた。毎日2回ないし4回調合物Bを施すと乾燥症が3ないし4日以内で完全に解消された。保全のために毎日塗布することによって再発が防止された。

実施例7

以下に列記する脂質を70°Cに加熱してそれらを液状とし、引き続いて液化させた脂質を以下に列記する水性相成分およびラウリル硫酸ナトリウム乳化剤と混合することによって外用調合物Cを調製した。脂質層中における(コレステロール) : (セラミド) : (リノール酸) : (パルミチン酸) のモル比は3:1:1:1であった。この結果、クリーム状の乳液が得られた。

脂質相

	重量パーセント
コレステロール	11.61
牛セラミドII型	5.37
リノール酸	2.80
パルミチン酸	2.57

水性相

ラウリル硫酸ナトリウム 3.0% 溶液	7.00
グリセロール	2.50
イミダブリジニル尿素	0.30

メチルバラベン
プロピルバラベン
蒸留水

0.20
0.05
残部

実施例8

全員が野外の農業従事者であり、そして全員が飼料状で鞣革状の細かい鱗のある頭の皮膚を有する4人の中年女性は種々の保湿ローションに対して極めて僅かな反応しか得ていなかった。各女性に対して外用調合物Cを毎日2回ずつ塗布すると調和はすべての場合において一週間以内で消失した。一日2回づつの塗布の4週間後、すべての4人の女性の皮膚はしなやかさおよび皮膚のはりに著しい改善を示した。

前記は主として例示のためになされたものである。本発明の範囲内においてここに開示した成分、割合、附加成分、施用方法および他の本発明のパラメータが種々の方法でさらに改善もしくは置換されることは當業者にとっては容易に明らかであろう。

国際調査報告

SEARCHED DOCUMENTS OF SUBJECT MATTER		PCT/US 93/05798
IPC 5 A61K31/575 A61K31/70 A61K7/48 // (A61K31/575, 31:23, 31:20), (A61K31/575, 31:20, 31:16), (A61K31/70, 31:575, 31:20)		
According to International Patent Classification (IPC) or its ninth revised classification and CPC		
a) FIELDS SEARCHED		
b) OTHER INFORMATION (mention other classifications (excepted by classification scheme))		
IPC 5 A61K		
Documentation available prior to filing date communication to the extent that such documents are disclosed in the fields described		
Information data base consulted during the examination search (name of data base and, where present, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Criteria of document, brief description, where appropriate, of the relevant passage	Reference to claim no.
X	WO A 90 01323 (J.E. BERNSTEIN) 22 February 1990 see the whole document	1-20
X	ES A 2 013 791 (KAO CORPORATION) 1 June 1990 see the whole document & Application JP870024391 cited in the application	1-20
E	EP A 0 556 957 (UNILEVER PLC) 25 August 1993 see the whole document	1-20
	—/—	—/—
<input checked="" type="checkbox"/> Former documents are listed in the continuation of form C. <input type="checkbox"/> Formerly classified are listed in Annex.		
<p>Similar documents of other countries:</p> <ul style="list-style-type: none"> -1- documents published after the international filing date but before the priority date, which are not considered to be prior art or relevant -2- other documents not published nor after the international filing date but before the priority date, which are not considered to be prior art or relevant -3- documents which are a direct result of previous arrival of or arrival at the international office of the international application or national phase of the international application -4- documents in foreign language, which are not considered to be prior art or relevant -5- documents in foreign to an area and open, i.e., publication or disclosure of information in such an area does not affect the examination of the international application -6- documents published after the international filing date but before the priority date of the international application 		
Date of the first communication of the examination report		23.11.93
8 November 1993		
Name and address of the patentee (for PCT applications)		ORTIZ DIAZ, P.
Name and address of the inventor (for PCT applications)		
Leyton Park Office, P.O. Box 2011 London E9 1QH Tel: (+44-181) 505-2000, Telex 51 522 1000 Fax: (+44-181) 505-2014		

国際調査報告

SEARCHED DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/US 93/05798
Category	Criteria of document, with reference, where appropriate, of the relevant passage	Reference to claim no.
X	ARCH. DERMATOL. vol. 129, no. 6 , June 1993 pages 728 - 738 M.-O. MAN 'Exogenous lipids influence permeability barrier recovery in acetone-treated murine skin.' see the whole document	1-20
X	EUR. J. DERMATOL. vol. 1, no. 1 , 1991 pages 39 - 43 M. KERSCHER 'Skin ceramides: structure and function.' see the whole document	1-20
X	J. INVEST. DERMATOL. vol. 87, no. 6 , 1986 pages 758 - 761 G. IMOKAWA 'Selective recovery of deranged water-holding properties by stratum corneum lipids.'	1-20
X	J. INVEST. DERMATOL. vol. 96, no. 6 , 1991 pages 845 - 851 G. IMOKAWA 'Stratum corneum lipids serve as a bound-water modulator.'	1-20
X	ARCH. DERMATOL. RES. vol. 281, no. 1 , 1989 pages 45 - 51 G. IMOKAWA 'Influence of intercellular lipids in water-retention properties of the stratum corneum: induction and recovery study of surfactant dry skin.'	1-20
X	GB A 2 178 312 (KAO CORPORATION) 11 February 1987 see the whole document	1-20
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 11, no. 115 (C-415) 10 April 1987 & JP A, 61 260 008 (SUMSTAR INC) 18 November 1986 see abstract	1-20
Y	ARCH. DERMATOL. vol. 122, no. 10 , 1987 pages 1381 - 1384 P.M. WERTZ 'Essential fatty acids and epidermal integrity.'	1-20

(c) PCT/US 93/05798 (continued on reverse side)

特表平7-507326 (13)

国際調査報告		Original Application No. PCT/US 93/05798
C/SEARCHED DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Y	J. INVEST. DERMATOL. vol. 90, no. 3 , 1988 pages 259 - 262 M. ABRAHAM 'Fusion patterns of liposomes formed from stratum corneum lipids.' see the whole document	1-20
Y	BIOCHIM. BIOPHYS. ACTA vol. 635, no. 2 , 1988 pages 403 - 408 M. ABRAHAM 'Effect of epidermal acylglycerides and acylceramides on the morphology of liposomes prepared from stratum corneum lipids.' see the whole document	1-20
Y	WO,A,86 00015 (PENTAPHARM A.G.) 3 January 1986 see page 1 - page 2, line 15; claim 5	1-20
Y	EP,A,0 097 059 (UNILEVER NV) 28 December 1983 see page 1-3 see page 17-23 see page 29-36; claims	1-20
Y	EP,A,0 278 505 (ESTEE LAUDER INC.) 17 August 1988 see the whole document	1-20

国際調査報告		Original Application No. PCT/US 93/05798	
Patent document cited in search report	Publishing date	Patent family number(s)	Publishing date
WO-A-9001323	22-02-90	AU-A- 4216089	05-03-90
ES-A-2012792		None	
EP-A-0556957	25-08-93	AU-A- 3201593 CA-A- 2087691	12-08-93 24-07-93
GB-A-2178312	11-02-87	JP-A- 62029508 DE-A- 380139 FR-A- 2585568 GB-A, 0 2213723 US-A- 5053229	07-02-87 12-02-87 06-02-87 23-08-89 01-10-91
WO-A-8600015	03-01-86	CH-A- 656785 EP-A- 0185688	15-12-86 02-07-86
EP-A-0097059	28-12-83	AU-B- 546872 AU-A- 1575783 CA-A- 1257252 GB-A, 0 2100142 JP-A- 1045442 JP-C- 1579887 JP-A- 59007118 US-A- 4950688 US-A- 5202357	26-09-85 22-12-83 11-01-89 01-04-91 03-10-89 13-09-90 14-01-84 21-08-90 13-04-93
EP-A-0278505	17-08-88	DE-A- 3871974 JP-A- 63270617	23-07-92 08-11-88

フロントページの続き

(51) Int.Cl. 6 識別記号 庁内整理番号 F I
 A 6 1 K 31/20 9454 -4C
 31/23 9454 -4C
 31/575 ADA 9454 -4C

(31) 優先権主張番号 953, 603
 (32) 優先日 1992年9月29日
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(81) 指定国 E P (AT, BE, CH, DE,
 DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M
 C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG
 , CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN,
 TD, TG), AT, AU, BB, BG, BR, BY,
 CA, CH, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, H
 U, JP, KP, KR, KZ, LK, LU, MG, MN
 , MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU,
 SD, SE, SK, UA, US, VN

(72) 発明者 フェインゴールド、ケニス アール.
 アメリカ合衆国 94901 カリフォルニア
 州 サンラファエル フォーブス アベニ
 ュ 214

(72) 発明者 ソーンフェルド、カール アール.
 アメリカ合衆国 97914 オレゴン州 オ
 ンタリオ ノース ウエスト セカンド
 アベニュー 1054